Kardiyovasküler hastalık periodontal sağlık ilişkisi

Interaction between cardiovascular disease and periodontal health

Dr. Hazel Zeynep Kocabaş

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D., İstanbul

Dr. Ebru Özkan Karaca

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D., İstanbul

Dr. Gizem İnce Kuka

Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D., İstanbul

Dr. Ogül Leman Tunar

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D., İstanbul

Doç. Dr. Hare Gürsoy

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D., İstanbul

Geliş tarihi: 02 Mayıs 2017

Kabul tarihi: 14 Haziran 2017

doi: 10.5505/yeditepe.2017.73644

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Hare Gürsoy
Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D.
Bağdat Cad. No:238 34728 İstanbul
Tel:0090 216 363 60 44
E-posta: hare.gursoy@yeditepe.edu.tr

ÖZET

Koroner kalp hastalıkları ve inme (serebrovasküler sistemin daralma, blokaj veya hemorajisi) dünyada ölüme sebep olan nedenlerin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) bir parçası olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin başlıca nedenidir. Yapılan çalışmalar, hipertansiyon, yüksek kolesterol, sigara gibi KVH oluşumunda risk faktörleri olarak bilinen durumların kontrol altına alınmasının mortaliteyi azalttığını göstermesine rağmen dünyada KVH'ye bağlı ölümler giderek çoğalmaktadır. Bilinen risk faktörleri dışında, iltihaplanmanın KVH gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair yeni kanıtların olması, tüm dünyada yaygın olarak görülen kronik iltihabi bir hastalık olan periodontitisin, KVH'nin ilerlemesine katkıda bulunan sebeplerden biri olabileceğinin öne sürülmesine neden olmuştur. Bu derlemede amaç, periodontal hastalık ile KVH arasındaki ilişkinin; güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmesi, periodontal hastalığın yeterince dikkate alınmaması ve KVH riski altındaki yetişkinlerde oldukça yaygın olarak görülmesinden dolayı aralarındaki ilişkiyi incelemektir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, periodontitis

SUMMARY

Coronary heart disease and stroke (constriction, blockage or hemorrhage of the cerebrovascular system) are the leading causes of death in the world. Atherosclerosis, a part of cardiovascular disease (CVD), is the major cause of death in developed countries. Although controlling conditions known as risk factors for CVD, such as hypertension, high cholesterol, and smoking reduces mortality, CVD-related deaths are increasing. Apart from known risk factors, periodontitis, a chronic inflammatory disease that is widespread throughout the world, has been suggested to be one of the associated factor for CVD progress. The purpose of this review is to highlight the relationship between periodontal disease and CVD in the light of current literature, since periodontal disease is not adequately addressed and it is quite common in adults at risk for CVD.

Key words: Atherosclerosis, cardiovascular disease, periodontitis

GİRİŞ

Beyin ve diğer yaşamsal organları etkileyen geniş bir yelpazeyi kapsayan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), yirminci yüzyılda sanayileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebidir.¹ Koroner kalp hastalıkları ve inme (serebrovasküler sistemin daralma, blokaj veya hemorajisi) dünyada ölüme sebep olan nedenlerin başında gelmektedir.^{1,2} Ülkemizde 1990'lı yıllarda başlayan Türk toplumunda Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri projesi sonuçları, 20 yaş üzeri her 1000 erkeğin 90'ında ve kadınların da 71'inde kalp ve damar hastalığı bulunduğunu göstermiştir.³ Sigara, hipertan-

siyon, fazla sodyum alımı ve hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri KVH patogeneğinde yer almaktadır.^{4-6,7-9}

Ateroskleroz, kronik iltihapsal durumlara bağlı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıkların bir parçası olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin başlıca nedeni ve Avrupa'daki ölümlerin neredeyse yarısını oluşturmaktadır.^{12,13} Sistemik bir enflamasyonun aktivasyonu ile aterosklerotik plakların yırtılma riskinin arttığı ve akut koroner sendromların başlangıcı için önem taşıdığı düşünülmektedir.¹⁰⁻¹² Bu hastalık sürecinin sonuçlarından biri, damar duvarlarında kolesterol, kolesterol esterleri ve kalsiyumun subendotelial birikiminden kaynaklanan arterlerin daralmasıdır. Kolesterolde zengin bu plaklar ayrıca fibroblastlar ve immün hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri içermektedir.¹⁴ Normal hücreler ihtiyaç duydukları kolesterolün çoğunu; kandan reseptör aracılı endositoz yoluyla alırlar. Kolesterol, düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) bağlanarak kan dolaşımıyla taşınır. Bu LDL'ler hücre içine taşınmak için spesifik transmembran reseptör proteinlerine bağlanır. Aşırı kolesterol alımı kanda birikerek aterosklerotik plaklar oluşturur. Bu plaklar; beyin arterlerindeki kan akışını tıkarsa, sonuç inme olabilirken; arterlerde oluşursa, miyokard enfarktüsü oluşabilmektedir.¹⁶ Yapılan çalışmalar, hipertansiyon, yüksek kolesterol, sigara gibi KVH oluşumunda risk faktörleri olarak bilinen durumların kontrol altına alınmasının mortaliteyi azalttığını göstermesine rağmen dünyada KVH'lere bağlı ölümler giderek çoğalmaktadır.¹⁷⁻¹⁸ Bilinen risk faktörleri dışında, enflamasyonun KVH gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair yeni kanıtların olması, periodontitisin KVH ilerlemesine katkıda bulunan sebeplerden biri olabileceğini göstermektedir.^{15,19}

Periodontitis, dişi destekleyen dokuların yıkımıyla karakterize enflamatuvar bir hastalıktır.²⁰ Bu durum *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi Gram negatif bakteriler ve *Peptostreptococcus micros* ve *Streptococcus intermedius* gibi Gram pozitif bakterilerin kronik mix enfeksiyonu ile oluşur.²¹ Epidemiyolojik araştırmalarda, erişkin popülasyonun yaklaşık %10'unun ve 50 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %30'unun şiddetli periodontitise sahip olduğunu görülmektedir.²⁰⁻²¹

Periodontitis ve ateroskleroz arasındaki ilişki, periodontal lezyonlarla ilişkili bakteriler tarafından lokal veya sistemik olarak başlatılan ve sonrasında aterosklerotik lezyonun başlatılmasını veya yayılımını etkileyen enflamatuvar mekanizmalara dayandırılmaktadır.²² Periodontal lezyonlar tarafından sistemik ve lokal olarak üretilen enflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerinin artan regülasyonu ve endotelde değişikliğe neden olan kemotaktik ajanlar ile enflamatuvar uyarı başlatılabilir. Bu değişimler, arterin intima tabakasına lökosit migrasyonunu

sağlayan monositler gibi lökositlerle bağlantılarını artırır. Makrofajlar ve dendritik hücre (DH)'ler içindeki modifiye düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)'den oluşan lipit parçacıkları intima tabakasında enflamatuvar cevabı başlatıp, monosit kemotaktik protein-1 (MKP-1) gibi kemotaktik sitokinlerin salınımına neden olur. Böylece, kemotaktik sitokinler tarafından etkilenen monositler, modifiye LDL'nin sindirilmesi sonrasında köpük hücreleri haline gelir.²³ Bu hücreler, lezyondaki enflamatuvar cevabı daha da arttıran; enflamatuvar sitokinler, kemotaktik ajanlar ve matris metalloproteinaz (MMP) salınımına sebep olur.²² Meydana gelen bu olaylar sonucunda arteriyel hastalık veya aterotrombotik oluşum riski artar.²⁴ Putatif oral bakterilerin aterom içerisindeki varlıklarını belirlemek için *Polimerase Chain Reaction* (PCR)'in kullanıldığı bir çalışmada, 44 koroner endarterektomi geçirmiş hastanın, 36'sından elde edilen örneklerde oral patojenler pozitif bulunmuştur.²⁵ En yaygın saptanan patojenler *P. gingivalis* ve *A.a.* olup, ateromların %64'ünde 2 ya da daha fazla patojen saptanmış; periodontitis olmayan bir hastada ise, herhangi bir patojene rastlanmamıştır.²² Yapılan bir başka çalışmada karotid endarterektomi geçiren 42 hastaya ait her bir ateromda en az bir patojene rastlanılmış ve yine en sık karşılaşılan patojenlerin *P. gingivalis* ve *A.a.* olduğu saptanmıştır.²⁶

Yapılan çalışmalarda, yüksek virulans faktörlere sahip patojenlerin bakteriyemiye sebep olduğu ve bunların da sıklıkla aterosklerotik lezyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁶ Spahr ve ark.²⁷ periodontal ceplerde özellikle *A.a.* gibi patojenlerin sebep olduğu alevlenmenin KVH'lar açısından çok önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. *A.a.*, lipopolisakkariti ile makrofajlardan sitokin salınımına sebep olarak aterotrombogeneizde önemli bir rol oynamaktadır.²⁸

Periodontal hastalıklar ile KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı pek çok araştırmada, paylaşılan diğer risk faktörleri ile ilgili düzenleme yapıldığında ileri periodontal hastalığın %25-90 arasındaki oranda KVH riski oluşturduğu belirtilmiştir.^{29,30} Buna karşın; periodontal hastalıklarla KVH arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.³¹ Bazı çalışmalarda periodontal hastalıkların KVH için bir risk faktörü olduğu belirtilirken; bazılarında ise periodontal hastalık ve KVH arasında korelasyon gösterilmemiştir.³¹

The American Heart Association (AHA), geniş kapsamda yapılan derlemeler sonucunda periodontal hastalıkların diğer faktörlerden bağımsız olarak aterosklerotik damar hastalıklarla (ADH) ilişkisi olduğunu ve bu ilişkinin seviye A kanıt olduğunu ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan yayınlar, periodontal patojenlerin oluşturduğu enfeksiyon ve bunlara bağlı olarak meydana gelen iltihabi cevabın KVH oluşumundaki rolünü direkt veya indirekt olarak ilişkilendirmektedir.²²

İndirekt Mekanizma: Sistemik Enflamasyon

Sistemik enflamasyon çeşitli belirteçlerle ölçülebilir. Bu konuda çalışılmış ve en geçerli belirteç C-reaktif proteindir (CRP). Önceden ADH öyküsü olmayan bireylerde yapılan prospektif çalışmada, yüksek CRP seviyesinin, mitral enfarktüs (MI), inme, periferik arteriyel hastalıklar, ani kalp krizi gibi vasküler hastalıkların öncü belirteci olduğu gösterilmiştir.³² CRP; lipid taraması, metabolik sendrom ve Framingham risk skoruna ek prognostik bilgi sağlayan, ileride oluşabilecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörüdür.^{33,34}

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili diğer enflamatuvar belirteçler; lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2, MMP'ler ve MMP doku inhibitörleri, myeloperoksidaz ve fibrinogendir.³⁵⁻³⁹ Diğer enflamatuvar belirteçlerin (İnterlökin 6 (IL-6), çözünebilir interselüler adezyon molekülü-1, makrofaj inhibe edici sitokin-1 ve çözünebilir CD40 ligandı) vasküler hastalık riski altındaki kişilerde seviyeleri artsa da, CRP'ye göre bu artış önem taşımamaktadır.³³

Vücutta sistemik enflamasyona bağlı olarak artış gösteren CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 gibi enflamatuvar belirteçler, benzer şekilde periodontal enflamasyonda da artış gösterir.⁴⁰⁻⁴³ Sistemik enflamasyon, selüler adezyon moleküllerinin, toll-like reseptörlerin, MMP'lerin ve nükleer faktör-κB aktivasyonunu içeren selüler aktivasyonla ilişkilidir. Endotel, monositler, plateletler arasındaki etkileşim direkt veya indirekt olarak aterogenesise ya da periodontitisli bireylerde ateramatöz plak ruptürü ile ilişkili ters kardiyovasküler sonuçlar ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.⁴⁴⁻⁴⁶ Tüm bunların yanı sıra hastalıklı periodonsiyumun lokal olarak CRP ürettiğini gösteren veriler de mevcuttur; ancak periodontitiste lokal olarak üretilen CRP'nin dolaşımda yüksek seviyelere çıktığı henüz gösterilmemiştir.⁴⁷⁻⁴⁸

İndirekt Mekanizma: Benzerlik

Periodontal enfeksiyon ve ateroskleroz arasındaki bağlantıyı gösteren, olası bir mekanizma olarak öne sürülen 'moleküler benzerlik' son yıllarda sıklıkla gündeme gelmektedir. Moleküler benzerliğin, doku patolojisi ya da otoimmüniteye yol açan T ya da B hücrelerinin çapraz aktivasyonunu üreten yabancı ya da kendi peptitleri arasındaki benzer sekanslar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁴⁹ Periodontal bakteriyel lipopolisakaritler ve ısı şok proteinlerine karşı üretilen çapraz reaktif otoantikorlar tanımlanmış ve bu durumun periodontal hastalıklarla ADH arasında varsayılan ilişkiyi açıkladığı bildirilmiştir.^{44,45,50,51} Moleküler benzerliğin, periodontal hastalık ve ADH arasındaki bağlantı için önerilmesi, *P. gingivalis* ve diğer periodontopatojen bakterilerde yer alan moleküler proteinlere karşı olan immün cevabın endotelial hasarı kötüleştirilmesi ile açıklanabilir.⁵¹

Direkt Mekanizma: Periodontal Patojenler Tarafından**Oluşturulan Vasküler Enfeksiyon ve Bakteriemi**

Yetişkinlerin ağızlarında bir milyardan fazla bakteri bulunmaktadır. Ağız kaynaklı bakteriyemi, sıklıkla çiğneme ve diş fırçalama sırasında oluşur. Çeşitli seviyelerde gingivitisli ve periodontitisli bireylerde gün içinde birçok kez oluşabilir.⁵² Literatüre bakıldığında, rutin günlük ağız hijyen uygulamalarının veya dental prosedürlerin ardından alınan kan örnekleri kültüre edildiğinde, 275'ten fazla bakteri türü olduğu tespit edilmiştir.^{53,54} Diş fırçalamasından sonra oluşan bakteriyemi insidansı ile oral hijyen ve gingival hastalıkların bulguları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Bu kuvvetli ilişki bulguların ciddiyeti arttıkça daha da kuvvetlenmektedir.⁴⁴ Bu bilgiler, kanda saptanan oral bakteri türleri için gingival sulkusun ana kaynak ve kan dolaşımına geçişte bir portal olduğunu desteklemektedir.⁴⁵⁻⁴⁹ Flora, ağızın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermesine rağmen, aterosklerozla en yüksek potansiyel ilişkili alan periodontal ceptir.⁵⁸

P. gingivalis gibi periodontopatojen bakteriler, kültürde çeşitli insan vasküler hücrelerine yapışır ve invaze olur.⁵⁹⁻⁶¹ *P. gingivalis* tarafından enfekte edilen aortik endotelial hücreler, damar tıkanıklığına katkıda bulunacak pıhtılaşmaya öncülük eden cevaba neden olurlar.⁶¹

Periodontal bakteriyel ürünlerin, ateramatöz plakların çeşitli bölgelerinde yer aldığının gösterildiği bir çalışmada, 27 hastada torako-abdominal aortik anevrizma tamiri ve 35 hastada kapak değişimi gerçekleştirilmiş, kariyojenik *Streptococcus mutans* kalp kapaklarının % 69'unda ve ateramatöz plak örneklerinin %74'ünde saptanmıştır.⁶² Fiehn ve ark.⁶³ karotid ve femoral arterlerden elde edilen 79 adet ateromun cerrahi örneğinde canlı oral bakteri izole etmede başarısız olmuşlar; ancak periodontal patojen saptamışlardır. Benzer bir şekilde, Haraszthy ve ark.⁶⁴ 50 endarterektomi örneğinin %80'inde *A.a.*, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* PCR analizinde pozitif tespit edilmiştir.

Başka bir araştırmada ise, karotid endarterektomi için başvurmuş ileri kronik periodontitisli 33 hastada subgingival plak örnekleri ve karotid ateromlarından benzer bakteriyel DNA izole edilmiştir.⁶⁵

Periodontal Tedavi ve Aterosklerotik Damar Hastalık Riski Sistemik antibiyotik kullanan veya kullanmayan ve cerrahi olmayan periodontal tedavi görmüş periodontal hastalığa sahip bireylerde yapılan kohort ve randomize klinik çalışmalarda endotelial disfonksiyon ve enflamasyon bulgularında azalma tespit edilmiştir.⁶⁶⁻⁷⁰ Bu da enflamasyon yoluyla ya da endotelial disfonksiyonla gerçekleşen ve periodontal hastalık kaynaklı kardiyovasküler toksisite teorisini desteklemektedir.⁶⁶⁻⁶⁹

Bir başka çalışmada araştırmacılar, invaziv dental prosedürlerden (periodontal cerrahi veya dental cerrahi) 4 hafta sonra MI ve inme için artmış risk saptamışlardır. Tedavi sonrası 12-24. haftada risk başlangıç değerine

dönmüştür.⁷¹ Bunun tersine, periodontal tedavinin enflamatuvar mediyatörlerin plazmadaki seviyesine etkisini inceleyen bir derlemede tutarsız sonuçlar rapor edilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan hastalarda TNF- α , CRP ve IL-6 seviyeleri müdahale sonrasında plazmada hızla artış göstermiş, bu da periodontal dokularda tedavi sonrası bakteriyel inokülasyonla sistemik akut-faz cevabının gelişmesine bağlanmıştır.^{69,72-73} Kısa dönem sistemik antibiyotik kullanımı sonrası CRP, IL-6 ve TNF- α 'nın serum seviyelerini inceleyen cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin uygulandığı 2 çalışmada ise, tedavi sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Buna karşılık, cerrahi olmayan periodontal tedavinin uygulandığı hastaların 6 aylık takibi sonucu serum IL-6 ve CRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır.⁷⁴ Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka randomize kontrollü pilot çalışmada, bir gruba sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmış, diğer gruba da ek olarak lokal minosiklin uygulaması yapılmıştır. Her iki grupta da CRP ve IL-6 seviyelerinde azalma saptanırken, ek olarak lokal antibiyotik uygulanan grupta; total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesinde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür.⁷⁵

Son bir sistematik derlemede, periodontal tedavinin serum CRP seviyeleri üzerine etkisini inceleyen 6 çalışma ele alınmış ve periodontal tedavinin CRP seviyesinde azalmayı indüklediği orta seviyede kanıtlarla gösterilmiştir.⁷⁶

Klinik perspektiften bakıldığında, bir hastalıkla ilişkili olmakla, nedensel sebebi olmak arasında ciddi bir fark vardır. Hastalıkla ilişkili durumun optimal yönetimi ile hastalık sonucu etkilenmezken; nedensel sebebin tedavi edilmesiyle hastalık sonucu iyi yönde gelişim gösterebilmektedir. AHA'nın periodontal hastalıklarla KVH arasındaki ilişkiyi açıklamasından sonra; *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. a.* gibi yüksek virülans faktörlere sahip patojenlerin oluşturduğu periodontal hastalıkların, aterosklerozun patogenezindeki elementleri arttırdığına dair yeni kanıtlar ortaya çıkmıştır.⁷⁷

SONUÇ

Periodontal hastalıklar ve KVH'ler arasındaki ilişki, hastalıkların görülme oranının yüksek olması sebebiyle halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadırlar. Güncel literatür periodontal hastalıkların KVH ile ilişkili olduğunu göstermesine rağmen elde edilen kanıtların sonuçları sadece gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle periodontal hastalıkların KVH'nin bir nedeni olduğu ve terapötik periodontal müdahalelerin kalp hastalığı ve inmeyi önleyebileceği ve KVH'nin klinik seyrini değiştirebileceği fikrini net olarak doğrulayamayabilir. KVH ve periodontal hastalık ilişkisinin klinik

açıdan net olarak ortaya konması veya KVH'ye sahip periodontal hastalıklı kişilerin tanı ve tedavisini geliştirebilecek terapötik stratejilerin belirlenebilmesi için iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Luepker RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 1-3.
2. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 60-72.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*. 2006; 367: 1747-1757.
4. Kulekci G. Diş Hekimliğinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Değerlendirmesi. *Ankem Derg* 2011; 25: 70-76.
5. Law MR, Morris J, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-980.
6. He J, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *New Engl J Med* 1999; 340: 920-926.
7. Kallio K, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 196-203.
8. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N-B, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 339
9. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *The Am J Cardio* 1999; 83:13-16.
10. Li C, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 15; CD009197. doi: 10.1002/14651858.CD009197.pub2.
11. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2950-2959.
12. Kjellström B, Rydén L, Klinge B, Norhammar A. Periodontal disease—important to consider in cardiovascular disease prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016 ;14: 987-989.
13. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8:1257-1262.
14. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
15. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 791-804.
16. Mattila KJ, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298: 779-781.
17. Simonka M, Skaleric U, Hojs D. Condition of teeth and

periodontal tissue in patients who had suffered a heart attack. *Zobozdrav Vestn* 1988; 43: 81-83.

18. Hueb W, *et al.* Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. *The MASS III Trial*. *Circulation* 2010; 122: S48-52.

19. Hansson GK. Inflammation and immune response in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1 : 150-155.

20. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809-1820.

21. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent R. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144.

22. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40: S51-69.

23. Paulson KE, Zhu S-N, Chen M, Nurmohamed S, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis. *Circ Res* 2010; 106: 383-930.

24. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13: 547-558.

25. Gaetti-Jardim Jr E, *et al.* Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1568-1575.

26. Figuero E, *et al.* Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol*; 2011; 82: 1469-1477.

27. Spahr A, *et al.* Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 554-559.

28. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 830-837.

29. Arbes Jr SJ, Slade G, Beck J. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999; 78: 1777-1782.

30. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95: 559-569.

31. Mattila KJ, *et al.* Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000; 79: 756-760.

32. Collaboration ERF. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140.

33. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein

for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.

34. Ridker PM, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.

35. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A 2: a risk marker or a risk factor? *Am J Cardiol* 2008; 101: 11-22.

36. Söder PÖ, Meurman J, Jogestrand T, Nowak J, Söder B. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2009; 44: 452-458.

37. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1102-1109.

38. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis* 2009; 202: 623-631.

39. Danesh J, *et al.* Fibrinogen Studies Collaboration: Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-1809.

40. Loos BG, *et al.* Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-1534.

41. Noack B, *et al.* Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-1227.

42. Ebersole JL, *et al.* Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol* 2002; 7: 102-111.

43. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2106-2115.

44. Chun YHP, Chun KRJ, Olguin DA, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodontol Res* 2005; 40: 87-95.

45. Paquette DW. The periodontal-cardiovascular link. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25: 681-682.

46. Offenbacher S, Elter JR, Lin D, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7: 39-48.

47. Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K, Nakajima T, Yamazaki K. Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 1312-1318.

48. Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 789-796.

49. Kohm AP, Fuller KG, Miller SD. Mimicking the way to

autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology. *Trends Microbiol* 2003; 11: 101-105.

50. Pussinen PJ, Mattila K. Periodontal infections and atherosclerosis: mere associations? *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 583-588.

51. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infec* 2007; 13: 3-10.

52. Lockhart PB, *et al.* Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1238-1244.

53. Lockhart PB, *et al.* Bacteremia associated with tooth-brushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118-3125.

54. Bahrani-Mougeot FK, *et al.* Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2129-2132.

55. Bayliss R, *et al.* The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Br Heart J* 1983; 50: 513-519.

56. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-1868.

57. Strom BL, *et al.* Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population-based, case-control study. *Ann Internal Med* 1998; 129: 761-769.

58. Hujoel PP, White B, Garcia R, Listgarten M. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res* 2001; 36: 48-55.

59. Dorn BR, Dunn WA, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999; 67: 5792-5798.

60. Deng H, *et al.* Invasion of four common periodontal pathogens into vascular endothelial cells in vitro. *Chinese J Stomatol* 2010; 45: 203-206.

61. Roth G, *et al.* Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromband Haemost* 2006; 4: 2256-2261.

62. Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 133-140.

63. Fiehn N-E, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005; 76: 731-736.

64. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Zeid M, Genco R. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-1560.

65. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2007; 78: 1718-1723.

66. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD.

Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol* 2004; 75: 782-790.

67. Lowe G, *et al.* Total tooth loss and prevalent cardiovascular disease in men and women: possible roles of citrus fruit consumption, vitamin C, and inflammatory and thrombotic variables. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 694-700.

68. Persson RE, *et al.* Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 803-810.

69. Tonetti MS, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911-920.

70. Elter JR, *et al.* The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 2006; 151: 47.

71. Minassian C, D'Aiuto F, Hingorani AD, Smeeth L. Invasive dental treatment and risk for vascular events response: a self-controlled case series. *Ann Intern Med* 2010; 153: 499-506.

72. Ide M, *et al.* The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 75: 420-428.

73. D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model. *Inflamm Res* 2005; 54: 412-414.

74. D'Aiuto F, *et al.* Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156-160.

75. D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84: 269-273.

76. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 277-290.

77. Pizzo G, Guiglia R, Russo LL, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 496-502.